

New Synthetic Routes to the AG-Ring of Pinnatoxin A and EFGH-Ring of Ciguatoxins

著者	王 瑾
号	46
学位授与番号	2040
URL	http://hdl.handle.net/10097/39067

氏名・(本籍)	わん 王	じん 瑾
学位の種類	博士(理学)	
学位記番号	理博第2040号	
学位授与年月日	平成15年3月24日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻	
学位論文題目	New Synthetic Routes to the AG-Ring of Pinnatoxin A and EFGH-Ring of Ciguatoxins (ピンナトキシンAのAG環及びシガトキシン類EFGH環の新合成法)	
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 原 田 宣 之, 甲 國 信	

論文目次

Part 1.	Synthetic Study of the AG-Ring Fragment of Pinnatoxin A
Chapter 1.	Introduction
Chapter 2.	Synthesis of the AG-Ring Moiety of Pinnatoxin A
Chapter 3.	Conclusion
Part 2.	Synthetic Study of Ciguatoxins and Analogues
Chapter 1.	Introduction
Chapter 2.	Development of Efficient Coupling Strategy
Chapter 3.	Application of New Strategy to the Synthesis of Trans-fused Polycyclic Ethers
Chapter 4.	Conclusion

論文内容要旨

第一部 ピンナトキシンAのAG環部の合成研究

第一章 序論

タイラギ貝から抽出されたピンナトキシン類は食中毒の原因毒として探索されたが、後にカルシウムイオンチャンネルを活性化することが報告され、その生物活性に大変興味をもたれている。また、ピンナトキシンと同様、スピロイミン環構造をもつ天然物としてSpirolide B, DやGymnodimine等があり、このスピロイミン環部が生理活性の発現に重要と推測されていた。そこで、私はピンナトキシンAのAG環部¹を合成し、その構造と生理活性との関係を検討した。

第二章 ピンナトキシンAのAG環部の合成

当研究室ではエポキシドの分子内アルキル化反応でG環の構築を検討していたが、収率が中程度であり、

改善する必要があった。私は不安定なエポキシド**3**を単離せずにone potで反応を試みた。検討の末、溶媒をTHF、塩基としてKHMDsを用いると、5位四級炭素、31位を望みの立体化学で構築した**4**を80%の高収率で得られることを見出した。その後数段階を経てケトアジド**5**を合成した。これをTHF中、PPh₃と処理すると、イリド中間体**6**を経て、Aza-Wittig反応が進行し、目的の7員環イミンを形成した(Scheme 1)。合成した**1**のNMRデータは、天然物と一致しているのをわかった。東北大学生命化学研究科佐竹真幸先生に合成したAG環部**1**の細胞毒性とマウス毒性を調べていただいた。**1**は細胞毒性やマウス毒性を示さず、毒性発現には、スピロ構造を含む大環状骨格が重要であることが示唆された。

第三章 結論

- 1) ピンナトキシンAのG環部は分子内アルキル反応により効率的に合成した。
- 2) ピンナトキシンAのイミン部は分子内Aza-Wittig反応より温和な条件で構築した。
- 3) ピンナトキシンAのAG環部の新規効率的合成法を開拓した。
- 4) 合成したAG環部は細胞毒性やマウス毒性を示さなかった。

第二部 シガトキシンとそのアナログの合成研究

第一章 序論

世界最大規模の海産食中毒の原因物であるシガトキシン類は、天然から極微量しか得られず、極めて複雑な構造をもつため、有機合成化学的にも非常に魅力的な合成ターゲットである。当研究室では、CTX3Cの全合成を達成していた。その合成終盤のカップリングでLewis酸を用いたが、私は、種類のCTX同族体や擬シガトキシンの合成を視野に入れ、中性条件下で反応を行えるより効率的な新連結法を検討することにした。

第二章 新規ポリエーテルカップリング法の開発

新規カップリング方法を開発するため、シガトキシン中央部EFGH環をモデル化合物として選んだ。その際、E環部はCTX3Cタイプ8員環エーテル、及びCTXタイプ7員環エーテル相当に関して検討した。フェニルスルフィドを有するH環**7**をNCSによって塩素化した**8**とし、銀塩を用いた中性条件下、E環アルコール**9** (n=0,1)とカップリングすると、混合チオアセタール**10**を収率よく合成できた。**11**のラジカル環化反応によりG環を立体選択的に構築して**12**を合成した。この際、6-exoの遷移状態を経由して、**13**も副生した。**12**をジエン**14**へと変換し、閉環メタセシス反応により、CTX(n=0)、CTX3C(n=1)のEFGH環モデル**15**の合成を達成した(Scheme 2)。この合成法により、合成工程数を従来の12段階から8段階に減らすことができた。E環部がCTXタイプ7員環エーテルのEFGH環モデルはCTX3Cタイプと比べると、収率が低下し、ラジカル環化反応での選択性が若干低下することがわかった。そこで、収率、選択性を向上させるために、E環のオレフィン部をラジカルが付加しない二トリル基に変え、検討を行った。その結果、ラジカル環化反応の選択性を改善したが、収率が低下し、結果的には、オレフィンルートがより効率的だとわかった。

第三章 新規合成法による環状ポリエーテルの構築

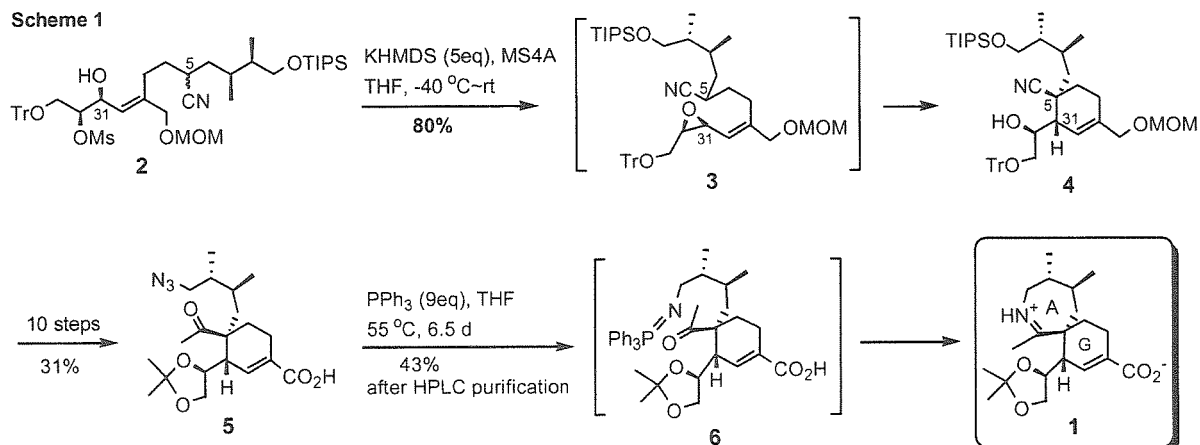
シガトキシンのような海産ポリエーテル化合物はナトリウムイオンチャンネルを活性化すると判明された。ポリエーテル環数とナトリウムチャンネル結合の相関から見ると、分子長がキープポイントだと考えられる。そこで、私は上記新合成法により環状ポリエーテル化合物を効率的に合成しようと考えた。フェニルスルフィド**16**をNCSによって塩素化した後、銀塩を用いてアルコール**18**とカップリングすると、

混合チオアセタール**19**を得ることができた。**20**のラジカル環化反応により7員環を構築し、**21**とした。最後に**22**の閉環メタセシス反応により様々な中員環(7-9)を構築し、4種類の4環性(6/n/7/6)環状ポリエーテルの効率的な構築に成功した(Scheme 3)。

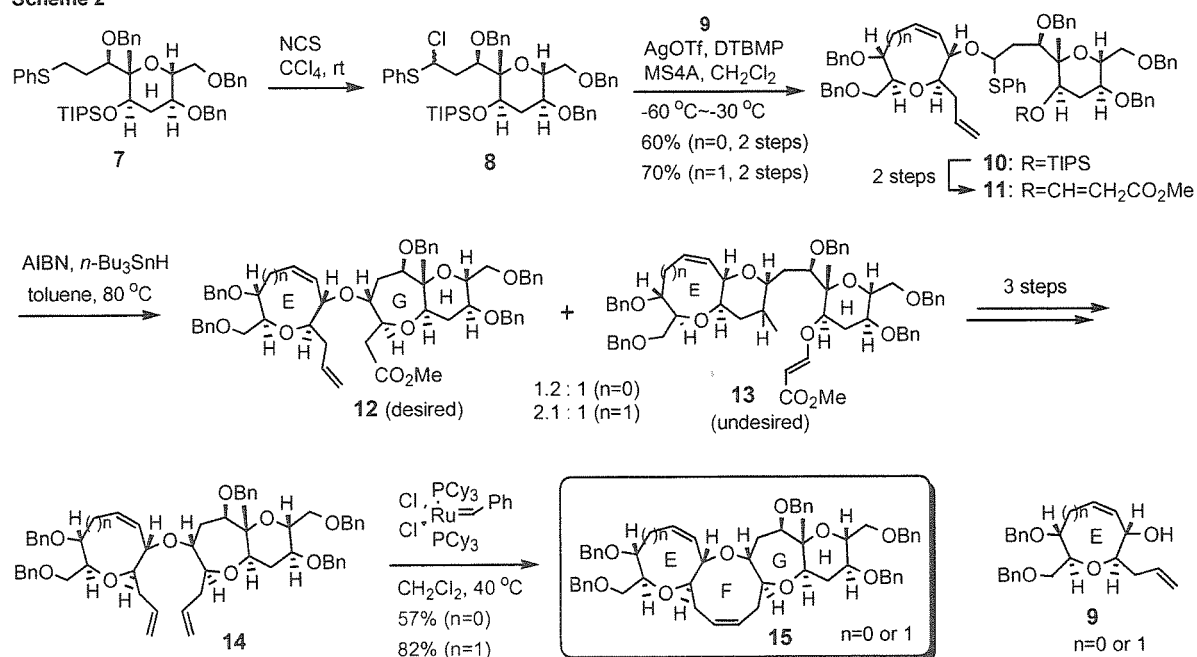
第四章 結論

- 1) 銀塩を用いたE環アルコールとH環 α -クロロスルフィドとの直接的なカップリングにより、E環部の異なるシガトキシン類EFGH環部の合成を達成した。
- 2) 開発した新規合成法により、4環性環状ポリエーテルの効率的構築に成功した。
- 3) この合成法では中性条件下で反応を行ったので、幅広い環状ポリエーテルの合成が可能である。

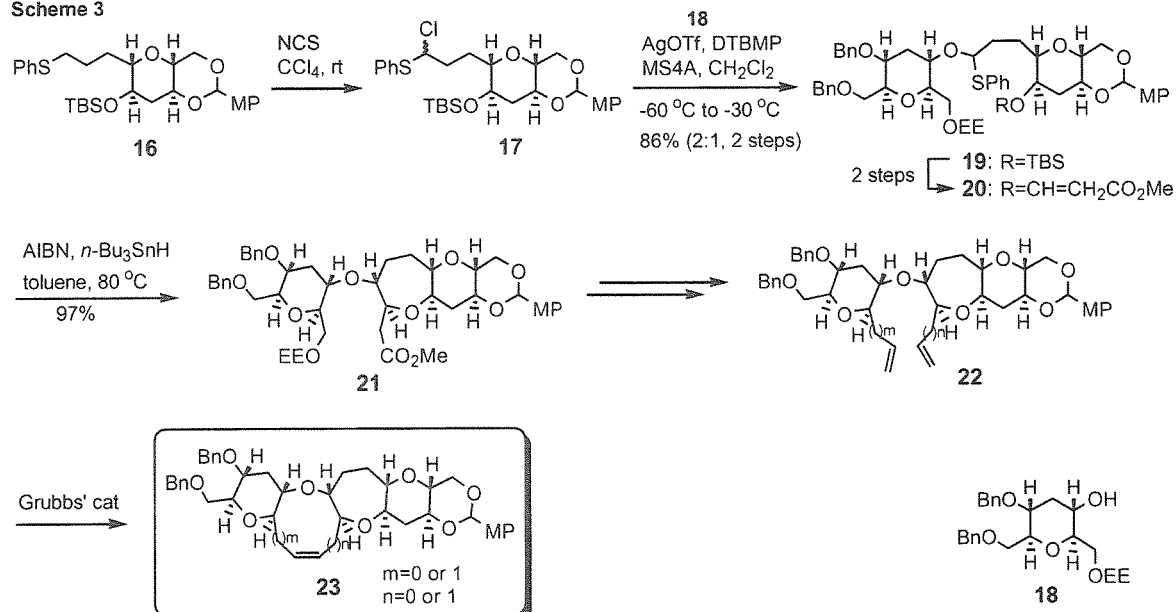
Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3



論文審査の結果の要旨

王 瑾の論文は、ピンナトキシンAとシガトキシン類の合成研究に関する二部合計七章から構成されている。タイラギ貝から抽出されたピンナトキシンAは、食中毒原因物質として単離され、カルシウムイオンチャンネルに作用する。その化学構造には4級不斉炭素を有するスピロ環状イミンがあり、生理活性に必要な構造と推定されている。一方、シガトキシン類は年間2万人以上の人々が中毒するシガテラ中毒の毒素である。ピンナトキシンAもシガトキシンも共に化学構造が複雑で、有機合成化学の挑戦的合成標的である。著者は、ピンナトキシンAのイミン部を合成して生理活性を検討し、また新規ポリエーテル連結法を開発して、シガトキシン類および類似化合物の合成に多大の貢献をした。

第一部第一章では、ピンナトキシンAの化学構造と生理活性、およびスピロイミン構造を有する関連天然物について解説した。

第一部第二章では、まず、独自の方法でピンナトキシンAのAG環部スピロイミンモデル化合物を合成し、マウス毒性を検討した。しかし、毒性は検出されなかった。したがって、スピロアセタールを持たないスピロイミン構造だけでは、毒性を発現しないことを証明した。

第一部第三章では、著者のピンナトキシンAに関連する研究成果を総括した。

第二部第一章では、シガトキシン類に共通の構造的特徴と、シガトキシンCTX3C全合成上の問題点を整理し、中性条件下に使用できる新規合成法を設計した。

第二部第二章では、クロロスルフィドと銀トリフレートを用いる新規ポリエーテル連結法を開発した。更に2環構築型ポリエーテル構築法を収率良く進行させるための工夫を様々に検討し、シガトキシン類EFGH環部の効率的合成法を確立した。

第二部第三章では、著者が開発した新規ポリエーテル合成法を用いて、4種類の4環性環状ポリエーテルの効率的合成を達成し、新規合成法の有用性を証明した。この方法は、ナトリウムイオンチャンネルを活性化する人工環状ポリエーテルの合成法として利用できると期待される。

第二部第四章では、著者のポリエーテル合成法開発に関する研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、王 瑾提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。